

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Introductie

Smith-Magenis syndroom (SMS) is voor het eerst beschreven in 1986 door Ann C.M. Smith en R.E. Magenis. Het syndroom wordt gekenmerkt door faciale dysmorfieën die met de leeftijd duidelijker kunnen worden (m.n. vergroving van het gelaat), een lichte tot ernstige verstandelijke beperking (gemiddeld IQ 50) en slaap- en gedragsstoornissen. Het is vooral de combinatie van uiterlijke kenmerken en slaap- en gedragsstoornissen die de diagnose doet vermoeden.

Epidemiologie

De prevalentie van SMS is 1:25.000 (in Nederland 6-8 kinderen per jaar).

Genetica

SMS kan op 2 manieren worden veroorzaakt: door een interstitiële deletie van de korte arm van chromosoom 17 (band p11.2) (90-95%) of door een intragene pathogene variant in het in dit gebied gelegen *RAI1* (retinoic acid-induced protein) gen (5-10%). Deze afwijking treedt vaak *de novo* op bij de aangedane persoon. Er zijn wel enkele gevallen van familiale chromosomale herschikking beschreven en er zijn families beschreven met een kiembaan mozaïek. Vanwege dit kiemcel mozaïcisme (de verandering is dan aanwezig in een aantal eicellen of zaadcellen van de ouder) is er een herhalingsrisico van 1% voor siblings en een eventuele indicatie voor prenatale diagnostiek indien door de ouders gewenst in een volgende zwangerschap.

Als er sprake is van een deletie kan deze verschillende groottes hebben, ±70% van de SMS patiënten heeft de 'common deletie' van 3,5 Mb. De SMS 'critical region' is < 650 kb en omvat het *RAI1* gen. Haploinsufficiëntie (slechts 1 functionele kopie van het *RAI1* gen) van *RAI1* verklaart het merendeel van de SMS kenmerken.

Deze deletie treedt relatief vaak op doordat zich in dit chromosoom verscheidene regio's bevinden met een zeer sterke homologie, die zijn ontstaan uit eerdere verdubbelingen van genetisch materiaal. Deze herhalingen met een beperkt aantal kopieën (zogenaamde 'low copy repeats') werken in de hand dat er, op het moment dat het genetisch materiaal moet worden gekopieerd voorafgaand aan de celdeling, een verkeerde paring van de twee chromosomen van het 17e paar optreedt. Dit kan leiden tot deletie of duplicatie van delen van het chromosoom.

Een deletie van 17p11.2 leidt tot het Smith-Magenis syndroom.

Een duplicatie van 17p11.2 leidt tot het Potocki-Lupski syndroom welke een mildere uitingsvorm heeft dan het SMS, maar gepaard gaat met onder andere autisme en een lichte verstandelijke beperking.

Bij deleties en duplicaties wordt ook wel gesproken van een contiguous gene syndrome omdat grotere deleties ook andere genen kunnen omvatten, zoals bijvoorbeeld ook het *PMP22* gen, wat leidt tot erfelijke drukneuropathie (HNPP) / Charcot-Marie-Tooth of *FLCN* wat leidt tot Birt-Hogg-Dube.

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Dysmorfe kenmerken

- Brachycephalie (brede korte schedel)
- Rond/vierkant gelaat
- Midfaciale hypoplasie
- Synophrys (doorlopende wenkbrauwen)
- Upslant
- Brede korte neus met volle neuspunt
- Brede mond met volle lippen, centrale bovenlip tentvormig
- Prognathisme en een brede onderkaak (neemt toe met leeftijd)
- Kleine brede handen met korte, brede vingers
- Achterblijvende lengtegroei

Naast de dysmorfe kenmerken kan een hese stem opvallen



Bron: Allanson et al, J Med Genet

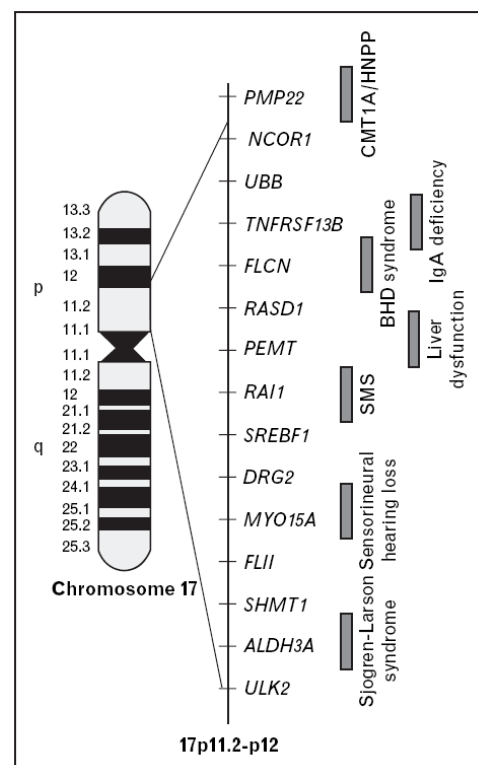
Genotype-fenotype correlaties

Het maakt uit of er sprake is van een intragene mutatie of een deleties. Dit heeft namelijk invloed op het fenotype.

Deleties van 17p11.2 zijn geassocieerd met cardiale afwijkingen, spraakachterstand, motorische achterstand, hypotonie, gehoorverlies, een kleine lengte, brachycephalie (brede schedel), tandafwijkingen, irisafwijkingen, hoofdbonken en hyperactiviteit. Kleine deleties leiden minder vaak tot de laatste vijf afwijkingen. Ook het niveau van functioneren is afhankelijk van de deletiegrootte.

Mensen met een *RAI1* mutatie hebben relatief vaker obesitas (overeten), gedragsproblemen, automutilatie waaronder polyembolokoilamanie (de neiging om voorwerpen in lichaamsopeningen te stoppen) en onychotillomanie (nagels uittrekken), self-hugging, spierkrampen en een droge huid. Echter hebben zij wel vaak een betere cognitie dan mensen met een 17p11.2 deletie.

Vrouwen met SMS vertonen vaker myopie, eetstoornissen, koude acra en frustraties door beperkingen in de communicatie (zich niet verbaal kunnen uiten).



Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Gezondheidsproblemen SMS

	0-2 jaar	2-12 jaar	> 12 jaar
Neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie • Vertraagde motorische ontwikkeling • Toegenomen slaperigheid overdag • Gestoorde orale motoriek • Vertraagde spraak/taalontwikkeling • Ventriculomegalie (40%) • Perifere neuropathie (75%) <ul style="list-style-type: none"> • Hyporeflexie • Hypotonie • Hoge pijngrens • Gestoorde sensorische integratie 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem+ • Epilepsie (11-30%)
Ogen	<ul style="list-style-type: none"> • Myopie • Strabismus • Cataract • Irisdysplasie • Microcornea 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem + • Ablatio retinae 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
KNO	<ul style="list-style-type: none"> • Recidiverende otitis media • Slechthorendheid (68%) • Otolaryngologische afwijkingen (94%) • Hese stem 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
Orthopedie	<ul style="list-style-type: none"> • Pes planus (hypotonie) • Handanomalieën • Vertebrale anomalieën 	<ul style="list-style-type: none"> • Afwijkend looppatroon • Scoliose (50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
Cardiovasculair	<ul style="list-style-type: none"> • 30-40% congenitale hartafwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> • klepstenose/-insufficiëntie • VSD, ASD • Supra- of subaortale aorta- of pulmonaalstenose • Tetralogie van Fallot • Verhoogd cholesterol (50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Urogenitaal	<ul style="list-style-type: none"> • Urinewegaandoening (30%) • Dubbele ureters • Urineweginfectie • Enuresis 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
Immunologie	<ul style="list-style-type: none"> • Immuundeficiënties (25%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
Endocrien en groei	<ul style="list-style-type: none"> • Groeivertraging • Bijnieraplasie/-hypoplasie • Enuresis (ADH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem + • Hypothyreoïdie (25-30%) • Pubertas praecox 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem + • Vroegtijdige overgang
Gebit	<ul style="list-style-type: none"> • Ontbreken van tanden of kiezen • Taurodontie 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
Voeding en GI	<ul style="list-style-type: none"> • Voedingsproblemen • Verslikken • Regurgitatie • Reflux • Obstipatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem + • Overmatige drang tot eten met obesitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
Slaap	<ul style="list-style-type: none"> • Slaapt veel • Is erg rustig 	<ul style="list-style-type: none"> • Ernstig gestoord slaap-waakritme • Onderbrekingen van de nachtrust • Korte totale slaaptijd • Overmatige slaperigheid overdag 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem
Gedrag	<ul style="list-style-type: none"> • Geen 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwakke agressie-affectregulatie <ul style="list-style-type: none"> • Ongehoorzaam gedrag • Driftbuien • Vernielzucht • Automutilatie • Stereotyp gedrag • Self-hugging bij opwinding 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem + • Stemningswisselingen • Emotionele labiliteit • AD(HD) • Obsessief denken

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Neurologische en gedragskenmerken

0-2 jaar

Een baby met SMS kan al milde dysmorfe kenmerken en een ontwikkelingsachterstand tonen. Echter omdat ze weinig huilen, goed slapen en weinig evident dysmorfe kenmerken hebben, wordt de diagnose op deze leeftijd vaak gemist. De belangrijkste neurologische en gedragskenmerken bij zuigelingen zijn hypotonie, vertraagde motorische ontwikkeling, toegenomen slaperigheid overdag, gestoorde orale motoriek en een vertraagde spraak/taal ontwikkeling.

2-12 jaar

In de loop van de kinderjaren wordt het klassieke beeld van SMS duidelijker. De slaapproblemen beginnen op te treden, al kunnen die ook op jongere leeftijd al ontstaan. Het praten verloopt traag, het taalbegrip ontwikkelt zich veel vlotter.

Na het eerste jaar ontstaan problemen met de agressie- en affectregulatie. De gedragsproblemen die hierbij kunnen passen zijn negatief zoekend en ongehoorzaam gedrag, hyperactiviteit, zwakke concentratie en driftbuien, impulsiviteit, agressiviteit, koppigheid en vernielzucht. Personen met SMS hebben significant vaker gedragsproblemen dan de gemiddelde persoon met een verstandelijke beperking. Vooral de automutilatie en agressiviteit/vernielzucht hebben in het dagelijks leven veel impact. Rond het derde jaar ontstaan vaak de gedragsproblemen. De gedragsproblemen kunnen gerelateerd zijn aan de slaapprobleem en/of het onvermogen zich verbaal te uiten, al blijkt ook dat ze kunnen ontstaan of zelfs verergeren onafhankelijk van slaap- en communicatieproblemen. Automutilatie komt veel voor in de vorm van bijten en slaan. De specifieke vormen van automutilatie, onychotillomanie en polyembolokoilamanie, komen bij SMS regelmatig voor.

Ouder dan 12 jaar

Op de kinderleeftijd, maar vaker later, ontstaat stereotiep gedrag: self-hugging (de armen gekruist tegen de borstkas gedrukt houden gedurende enkele seconden welk wordt uitgelokt door de blijdschap, opwinding) en lick and flip (het likken aan een vinger en vervolgens typische vingerbewegingen maken). Vanaf de puberteit nemen de gedragsproblemen toe. Ook kunnen stemmingswisselingen, ADHD, en obsessief denken ontstaan. Epilepsie komt bij 11-30% voor en begint doorgaans in de puberteit. Bij meisjes bestaat er een relatie tussen epilepsie en/of toename van gedragsproblemen met de menstruatiecyclus. Er is sprake van een verstoorde sensorische integratie, ze zijn hypersensitief voor aanraken en geluid. Bij 75% zijn er tekenen van perifere neuropathie: hyporeflexie, hypotonie en een hoge pijngrens.

Vanaf de puberteit komen ook de eetproblemen meer op de voorgrond te staan. Hierin lijkt overlap te zijn met de eetproblemen bij PraderWilli syndroom, wat suggereert dat een vergelijkbare behandeling van de eetproblemen effectief zou kunnen zijn. Maar hiernaar is nog verder onderzoek nodig.

Volwassenen

Aandacht opeisen, obsessieve gedrag, angst, hyperactief gedrag, agressie.

Er zijn echter niet alleen maar problemen. Los van hun driftbuien kunnen mensen met SMS vriendelijk en hartelijk zijn.

Slaapproblemen

Slaapproblemen worden gezien bij 65-100% van de mensen met SMS. Deze slaapproblemen bestaan onder andere uit moeilijk in slaap vallen, korte slaapcycli waardoor 's nachts meerdere malen gedurende langere tijd wakker zijn, vroeg wakker worden (3.00-5.00 uur) en slaperigheid overdag.

De slaapproblemen beginnen al bij zuigelingen en bestaan dan uit overmatige slaperigheid overdag, korte slaapcycli en verminderd totale slaaptijd per 24 uur. Vanaf een leeftijd van 3 à 4 jaar worden de slaapproblemen manifest.

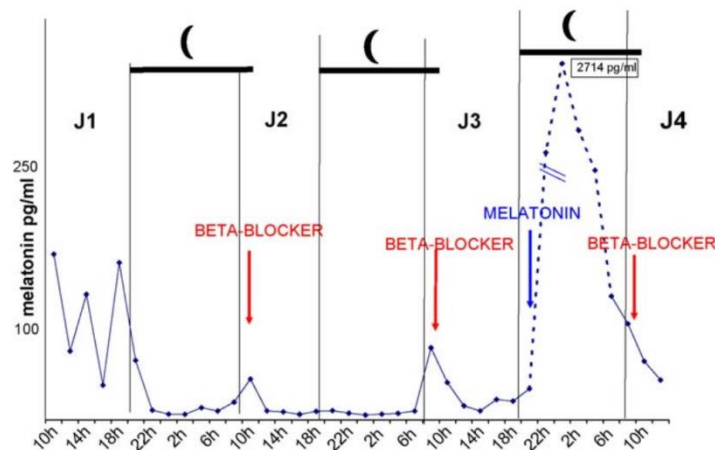
De oorzaak van de slaapproblemen is het omgekeerde melatonine ritme waardoor er een omgekeerd dag-nacht ritme ontstaat. De melatonineproductie is bij mensen met SMS

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

erg variabel met overdag juist hogere waarden dan 's nachts. Hierdoor is er overdag veel behoefte aan dutjes. Mogelijk speelt het melanopsinesysteem in de retinale pigmentcellen hierin een rol.

Behandeling van de slaapproblemen bestaat uit 's nachts melatonine geven, zodat in ieder geval 's nachts de melatoninespiegels goed zijn. Dit kan gecombineerd worden met 's ochtends een β -blokker, zoals metoprolol. β -blokkers blokkeren de productie van melatonine en kunnen dus voor lage spiegels overdag zorgen, zie onderstaand figuur, overgenomen uit De Leersnijder et al., 2006.



Belangrijk is om voorafgaand aan de behandeling met melatonine te weten of iemand een slow metabolizer is. Melatonine wordt afgebroken in de lever door CYP1A2. Indien iemand een slow metabolizer is, wordt melatonine langzamer afgebroken. Die mensen hebben vaak van zichzelf lage melatonine spiegels. Wanneer deze slow metabolizers melatonine als medicatie krijgen, duurt het lang voordat de melatonine afgebroken is waardoor de melatoninespiegel hoog blijft. Dit kan behandeld worden door 's avonds omeprazol te geven, dat CYP1A2 induceert, waardoor de afbraak van melatonine toeneemt.

Deze slow metabolizers hebben vaak genoeg aan lagere doseringen, zoals 0,2-0,5 mg/dag i.p.v. de vaak gegeven 1-3 mg/dag. Het is dus belangrijk vooraf aan de behandeling de eigen melatoninespiegel gedurende de dag en nacht te meten.

Uit onderzoek van Spruyt et al., 2016 is gebleken dat de subjectieve slaapbeleving bij lagere doseringen even goed is als bij hogere doseringen. De dosering melatonine is dus heel individueel bepaald. Het advies is daarom te starten met een heel lage dosering en op basis van het effect van de melatonine te besluiten al dan niet verder op te hogen (tot max. 10mg).

Het melatonine metabolisme wordt door meerdere medicamenten beïnvloed. Zoals al besproken stimuleert omeprazol de afbraak. Dit geldt ook voor fenobarbital en carbamazepine. Daarnaast zorgen andere medicamenten, zoals o.a. ciproxin, erytromycine en fluvoxamine juist voor een inhibitie van CYP1A2, wat leidt tot een verminderde afbraak van melatonine.

Verder moet bij aanhoudende slaapproblemen ook aan enkele andere mogelijke oorzaken worden gedacht. Ten eerste aan nachtelijke epilepsie, welke niet altijd te zien is op een overdag verricht EEG. Ook kunnen er slaapapneus optreden t.g.v. midfaciale hypoplasie en obesitas. Daarnaast kan het slapen verstoord worden door het vaker 's nachts moeten plassen of enuresis. Dit komt doordat er 's nachts te weinig ADH wordt geproduceerd. Normaliter stimuleert ADH de concentratie van de urine en zorgt het door hogere productie 's nachts ervoor dat er 's nachts minder urine wordt geproduceerd. Bij mensen met SMS stijgt de ADH productie 's nachts niet, waardoor ze

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

vaker moeten plassen en soms komt dan ook enuresis voor. De enuresis kan behandeld worden met desmopressine 0,2 mg voor de nacht.

Monitoren gezondheid bij SMS

	Bij diagnose	0-3 jaar	3-13 jaar	> 13 jaar
Ontwikkelingsniveau	X	X	X	X
Communicatieprofiel	X	X	X	X
Neurologisch onderzoek	X	P	P	P
EEG	X	P	P	P
Consult oogarts	X	P	P	P
Visuscreening	X	X	X	X
Consult KNO	X	P	P	P
Audiologie	X	X	X	X
Bewegingsapparaat	X	X	X	X
X-wervelkolom	X	P	P	P
Cardiovasculair	Echo cor (bij deletie)	P	P	X
Lab: cholesterol	X	P	P	P
Urologisch onderzoek	Echo nieren (bij deletie)	P	P	P
Immunodeficiënties	Immunoglobulines (IgE, IgA, IgG)	-	-	-
Schildklierfunctie (TSH)	X	X	X	X
Groei (L, G, SO)	X	X	X	X
Bijnierfunctie	P: cortisol voor en na ACTH	P: cortisol voor en na ACTH	P: cortisol voor en na ACTH	P: cortisol voor en na ACTH
Controle bij tandarts		X	X	X
Observaties GORZ	X	X	X	X
Slaapevaluatie	X	X	X	X

X = onderzoek verrichten; P = bij problemen onderzoek verrichten

Smith-Magenis Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Literatuurlijst

- Alaimo JT, Barton LV, Mullegama SV, et al. Individuals with Smith-Magenis syndrome display profound behavioral deficiencies and exhibit food-related behaviors equivalent to Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil* 2015;47:27-38.
- Allanson JE, Greenberg F, Smith ACM. The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study, *J Med Genet* 1999;36:394-397
- Barboni MTS, Bueno C, Nagy BV, Maia PL, Vidal KSM, Alves RC, Reiter RJ, do Amaral FG, Cipolla-Neto J, Ventura DF, Melanopsin System Dysfunction in Smith-Magenis Syndrome Patients., *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jan 1;59(1):362-369.
- Braam W, van Duinen-Maas MJ, Festen DAM, et al. Medische zorg voor mensen met een verstandelijke beperking. Prelum 2014, ISBN 9789085621249.
- Chen L, Mullegama SV, Alaimo JT, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior and obesity – own experience. *Dev Period Med* 2015;XIX(2):149-56
- De Leersnyder H, Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2006 Sep;17(7):291-8. Epub 2006 Aug 4.
- De Leersnyder H. et al. Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith-Magenis syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2006;252:88-91.
- De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois M-C et al. β 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2003;40:74-78.
- Elsea SH, Girirajan S., Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008 Apr;16(4):412-21. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202009. Epub 2008 Jan 30.
- Elsea SH, Girirajan S, Smith-Magenis Syndrome, *European Journal of Human Genetics* 2008;16:412-421.
- Laje G, Bernert R, Morse R, Pao M, Smith, ACM. 2010. Pharmacological Treatment of Disruptive Behavior in Smith-Magenis Syndrome. *Am J Med Genet Part C SeminMedGenet*154C:463-468.
- Loviglio et al (2016) Identification of a RAI1-associated disease network through integration of exome sequencing, transcriptomics, and 3D genomics. *Genome Medicine*
- Marla J. F. O'Neill (2017) Potocki-Lupski syndrome. OMIM
- Perkins T, Rosenberg JM, Le Coz C. Smith-Magenis Syndrome Patients Often Display Antibody Deficiency but Not Other Immune Pathologies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep - Oct;5(5):1344-1350.
- Poisson A, Nicolas A, Cochat P, et al. Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:111
- Potocki, Neira-Fresneda & Yuan (2017) Potocki-Lupski syndrome. Genereview.
- Smith ACM, Boyd KE, Elsea SH, et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [Updated 2012 Jun 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
- Smits M, Keijzer H, Braam W, Curfs L. Misverstanden over melatonine. Innametijdstip en juiste dosering worden vaak veronachtzaamd. *Medisch Contact* 2016;13:30-2
- Spruyt K, Braam W, Smits M, Curfs LMG. Sleep complaints and het 24-h melatonin level in individuals with Smith-Magenis Syndrome: assessment for effective intervention. *CNS Neurosci Ther* 2016;22(11):928-35.
- Van Balkom i DC, Beemer FA, Hennekam RCM. Ernstige gedragsproblemen bij kinderen met een verstandelijke beperking: Het Smith-Magenis syndroom. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2004;46(11):747-754.
- Van den Heuvel JP, Harpe W, van Arnhem A. Het Smith-Magenis Syndroom. Colofon Centrum voor Consultatie en Expertise. December 2010.
- Vlangos et al. (2005) Diagnostic FISH probes for del(17)(p11.2p11.2) associated with Smith-Magenis syndrome should contain the RAI1 gene